

Uczenie się, wygaszanie i odnawianie reakcji strachu

Pamięć niedoskonała



EWELINA KNAPSKA

Instytut Biologii Doświadczalnej

im. M. Nenckiego, Warszawa

Polska Akademia Nauk

e.knapska@nencki.gov.pl

Dr Ewelina Knapska jest stypendystką MNiSW dla wybitnych naukowców oraz Fundacji na rzecz Nauki Polskiej „Powroty”. Zajmuje się m.in. mechanizmami reakcji strachu

Istotą pamięci strachu jest zapis związku przyczynowego pomiędzy bodźcami wywołującymi emocje. Czy zlikwidowanie śladów pamięciowych sytuacji zagrożenia związanych z uczeniem się strachu może być jedynym skutecznym sposobem na leczenie lęku?

Wiedza o zagrożeniach czyhających w otoczeniu danego osobnika jest niezbędna dla przetrwania. Niebezpieczeństwo jest zwykle sygnalizowane wcześniej przez pewne informacje. Osobnik może więc przygotować się na nie, wybierając odpowiednie reakcje obronne: uniknięcie niebezpieczeństwa lub ucieczkę od niego, względnie walkę z przeciwnikiem, jeśli na ucieczkę jest już za późno. Stan fizjologiczny prowadzący do wyboru jednej z tych reakcji, czyli wyuczony strach, niekiedy przybiera jednak formy patologiczne, co prowadzi do zaburzeń lękowych, takich jak fobie, napady paniki i zespół stresu pourazowego. Zaburzenia lękowe dotyczą ok. 10% ludzi na

różnych etapach życia i stanowią poważny problem kliniczny. Nie jest jasne, co określa indywidualne skłonności do wytwarzania patologicznego strachu. W populacji ludzkiej istnieje wszakże duża zmienność pod względem skłonności do rozwijania zaburzeń lękowych. Na przykład bycie ofiarą traumatycznych zdarzeń (klęski żywiołowej, wojny, gwałtu) stwarza ryzyko rozwoju zespołu stresu pourazowego u ok. 15% osób. Dostępne obecnie terapie zaburzeń lękowych, choć pomagają wielu pacjentom, często obciążone są dużym ryzykiem nawrotów choroby. Do stworzenia skutecznych, zindywidualizowanych terapii lęku konieczne jest poznanie mechanizmów mózgowych leżących u podłoża zarówno uczenia się (nabywania), jak i oduczania się (wygaszania) reakcji strachu.

Jak uczymy się strachu

Istotą pamięci strachu jest możliwie dokładny zapis związku przyczynowego (asocjacji) zachodzącego pomiędzy określonymi bodźcami wywołującymi emocje. Często do wywołania reakcji strachu wystarczy podobieństwo pomiędzy niektórymi tylko elementami groźnej sytuacji w przeszłości oraz tej aktualnej – może ono spowodować reakcję strachu, nawet jeśli kontekst (otoczenie) znacznie różni się od sytuacji, w której wystąpiło pierwotne zagrożenie. Strach może zostać wywołany nie tylko przez konkretne bodźce, lecz także ich wyobrażenie. Pamięć strachu jest trwała, łatwo przywoływana i trudno ją wyeliminować.

Badania nad mózgowym podłożem reakcji strachu prowadzi się głównie u szczurów i myszy. W laboratorium uczenie się (warunkowanie) strachu polega na wytworzeniu asocjacji pomiędzy bodźcem początkowo obojętnym, np. dźwiękiem (bodziec warunkowy), a awersyjnym bodźcem o istotnym znaczeniu biologicznym, na który zwierzę w sposób naturalny reaguje strachem, takim jak drażnienie łap prądem elektrycznym (bodziec bezwarunkowy). W wyniku wytworzenia asocjacji zwierzę zaczyna reagować strachem w odpowiedzi na bodziec warunkowy, które-



Kai Kusik-Greenbaum, www.sac.hu

Strukturą zawiadującą uczeniem się i ekspresją reakcji strachu jest ciało migdałowate.

W warunkowaniu i ekspresji strachu znaczący udział mają jądra boczne, podstawnoboczne, środkowe oraz grupy jąder wtrąconych



Samantha Villagran, www.sxc.hu

Pamięć strachu jest trwała i trudno ją wyeliminować. Do wywołania reakcji strachu wystarczy podobieństwo między tylko niektórymi elementami groźnej sytuacji

mu nie towarzyszy bodziec bezwarunkowy. Reakcja strachu powoduje wystąpienie szeregu objawów wegetatywnych, w praktyce najczęściej mierzy się jednak reakcją zamierania (widoczną jako całkowity bezruch zwierzęcia), która jest charakterystyczną reakcją obronną gryzoni (umożliwiająca im ukrycie się przed drapieżnikiem).

Strach pod kontrolą

W ciągu ostatnich 20 lat mózgowo mechanizmy nabywania, konsolidacji i ekspresji reakcji strachu zostały stosunkowo dobrze zbadane. Zasadniczym elementem obwodu neuronalnego zawiadującego uczeniem się i ekspresją reakcji strachu jest ciało migdałowe. Jest ono niewielką strukturą położoną w głębi płatów skroniowych mózgu, składającą się z kilkunastu zróżnicowanych morfologicznie i funkcjonalnie jąder, czyli grup neuronów o zbliżonym wyglądzie i podobnych funkcjach. Wiadomo, że w warunkowaniu i ekspresji reakcji strachu znaczący udział mają jądra: boczne (ang. *lateral*, LA), podstawnoboczne (ang. *basolateral*, BL), środkowe (ang. *central*, CE, w którym wyróżnia się część boczną - ang. *lateral part*, CEL i przyśrodkową - ang. *medial part*, CEm) oraz grupy tzw. jąder wtrąconych (ang. *intercalated nuclei*, ITC). Informacja trafia do ciała migdałowego poprzez LA, które przesyła ją dalej: albo bezpośrednio do CEL, a następnie

do CEm, albo pośrednio poprzez BL i ITC do CEm. CEm wysyła z kolei informacje poprzez projekcje do różnych struktur w pniu mózgu kontrolujących wegetatywne, wydzielnicze i behawioralne składowe reakcji strachu, takie jak wzrost akcji serca i ciśnienia krwi, wydzielanie hormonów stresowych oraz reakcję zamierania. Wiele danych wskazuje na to, że jądro boczne jest miejscem tworzenia asocjacji pomiędzy bodźcem warunkowym a bodźcem bezwarunkowym. W ekspresji pamięci strachu istotny udział ma również jądro środkowe. Najnowsze badania pokazują, że bodziec awersyjny znosi hamujący wpływ CEL na CEm, a aktywacja CEm powoduje ekspresję reakcji strachu. Wiadomo też, że dla ekspresji reakcji strachu niezbędne są projekcje z BL do CE. Istotne wydają się również trwałe zmiany w sile połączeń neuronów hamujących związane z uczeniem się (zmiany plastyczne), m.in. w obrębie ITC. Ciało migdałowe jest też miejscem przechowywania pamięci strachu: usunięcie części podstawnobocznej (jąder LA i BL) rok po warunkowaniu reakcji strachu u szczura powoduje całkowite zniesienie ekspresji reakcji strachu w odpowiedzi na specyficzny bodziec, który uprzednio strach wywoływał. Na działanie ciała migdałowego wpływają informacje płynące z wielu innych struktur mózgowych - hipokampa, różnych części kory mózgowej (m.in. kory przedczołowej

Uczenie się, wygaszanie i odnawianie reakcji strachu

i kory zakrętu obręczy), wzgórza, a także pnia mózgu. Choć nie wszystkie relacje w tej złożonej sieci neuronowej zostały dotychczas poznane, to stosunkowo dużo wiadomo o tym, jaką rolę w kontroli reakcji strachu pełni najważniejsza dla niej struktura, czyli ciało migdałowate. Wiedza ta pozwala żywić nadzieję na opracowanie specyficznych interwencji terapeutycznych, mających na celu skuteczne wymazanie wspomnień wywołujących patologiczny strach.

Jak oduczamy się strachu

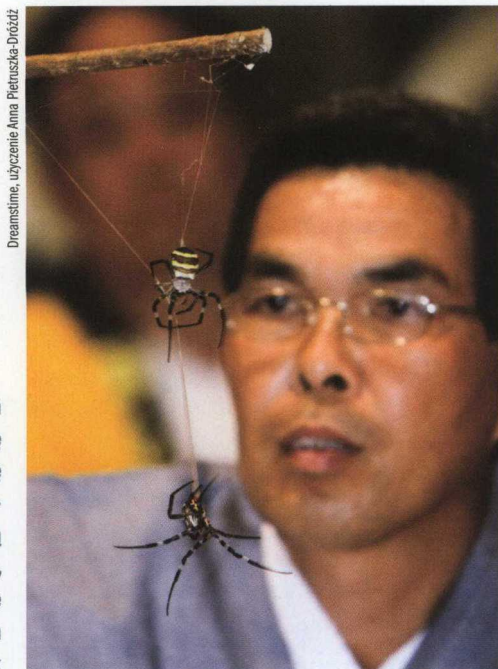
W leczeniu zaburzeń lękowych stosuje się przede wszystkim terapię behawioralno-poznawczą, która polega na przedłużonym, kontrolowanym kontakcie z czynnikiem wywołującym lęk. To pozwala na oswojenie się z przedmiotem lęku oraz osłabienie reakcji na ten przedmiot. Obecnie w terapii często wykorzystuje się rzeczywistość wirtualną, w której pacjent zbliża się coraz bardziej i na coraz dłużej do obiektów lub sytuacji, które budzą w nim lęk. W ten sposób skutecznie można zmniejszyć strach przed pająkami lub jeżdżeniem windą. Strach, skutecznie opanowany w jednym kontekście (np. w gabinecie psychoterapeuty), może się jednak znienacka odnowić w innym kontekście (np. na ulicy) albo spontanicznie powracać wraz z upływem czasu. Zjawiska odnawiania reakcji strachu (ang. *fear renewal*) i spontanicznego po-

wracania reakcji strachu (ang. *spontaneous recovery of fear*) wskazują na dwie istotne cechy oduczania się (wygaszania) reakcji strachu. Po pierwsze, wygaszanie reakcji strachu jest aktywnym procesem uczenia się i polega raczej na modyfikacji istniejącego śladu pamięciowego niż na jego wymazywaniu. Po drugie, wygaszanie reakcji strachu, w przeciwieństwie do uczenia się strachu, jest silnie zależne od kontekstu, co oznacza, że strach jest skutecznie tłumiony tylko w warunkach podobnych do tych, w których miała miejsce terapia. Te właściwości wygaszania reakcji strachu istotnie utrudniają opracowanie skutecznych terapii zaburzeń lękowych.

W laboratoryjnych badaniach podstawowych modelem terapii behawioralnej stosowanej w leczeniu zaburzeń lękowych jest wygaszanie reakcji strachu. Procedura ta polega na wielokrotnej prezentacji bodźca warunkowego, któremu nie towarzyszy bodziec bezwarunkowy. W ten sposób uwarunkowana reakcja strachu może zostać zmniejszona, a nawet wyeliminowana. W modelu tym zmiana kontekstu doświadczalnego (czyli, w praktyce, wyglądu klatki doświadczalnej) prowadzi do odnowienia uprzednio wygaszonej reakcji strachu. Zastosowanie odpowiedniego odroczenia czasowego pomiędzy wygaszaniem reakcji strachu a testowaniem odpowiedzi na bodziec, który przed wygaszaniem powodował strach, pozwala również modelować spontaniczne powracanie reakcji strachu.

Tłumienie strachu

Choć mechanizmy nabywania i ekspresji reakcji strachu zostały stosunkowo dobrze zbadane, to wiedza o mechanizmach wygaszania reakcji strachu oraz procesach powodujących, że pomimo wygaszenia strach powraca, jest znacznie uboższa. Wiadomo, że do wygaszenia reakcji strachu konieczna jest część podstawnoboczna ciała migdałowatego (jądra LA, BL). Fakt powracania uprzednio wygaszonej reakcji strachu sugeruje, że oba ślady pamięciowe – dotyczące bodźców wywołujących strach i pamięci wygaszenia reakcji strachu wywoływanego przez te bodźce – istnieją równolegle, a to, który z nich zostanie przywołany, zależy od kontekstu. Informacje kontekstowe kontrolowane są przez korę przedczołową i hipokamp. Kora przedczołowa składa się z dwóch funkcjonalnie odmiennych części – wzrost aktywności



Dreamstime, ujęcie Anna Piernuska-Drożdż

W leczeniu zaburzeń lękowych stosuje się przede wszystkim terapię behawioralno-poznawczą, polegającą na przedłużonym, kontrolowanym kontakcie z czynnikiem wywołującym lęk

części brzusznej (ang. *infralimbic*, IL) prowadzi do przywołania śladu pamięci związanego z wygaszeniem reakcji strachu, podczas gdy wzrost aktywności części grzbietowej (ang. *prelimbic*, PRL) powoduje reaktywację śladu pamięciowego związanego ze strachem.

Najnowsze badania wskazują, że zmiany w zachowaniu zwierzęcia odpowiadające niskiemu i wysokiemu poziomowi strachu w przypadku, odpowiednio, wygaszonej i odnowionej reakcji są związane ze zmianą pobudzenia w dwóch odrębnych populacjach neuronów w podstawnej części ciała migdałowatego. Populacje te charakteryzują się ponadto odmiennymi połączeniami z korą przedczołową i hipokampem. Nasze badania, wykorzystujące metodę obrazowania aktywności mózgu za pomocą ekspresji białka c-Fos (białko to reguluje aktywność różnych genów, odgrywając rolę koordynatora złożonych funkcji komórkowych w aktywowanych neuronach), która pozwala na jednoczesne obrazowanie aktywności wielu struktur mózgu z rozdzielczością pojedynczych komórek, wykazały, że w reakcję wygaszania i odnawiania reakcji strachu zaangażowane są w dużej części odmiennie obwody neuronalne w obrębie kory przedczołowej, ciała migdałowatego i hipokampa. Ostatnio zbadaliśmy również względny udział projekcji z części grzbietowej i brzusznej kory przedczołowej oraz hipokampa na neuronach w obrębie ciała migdałowatego aktywowanych w sytuacji wygaszania i odnawiania reakcji strachu. Otrzymane wyniki wskazują na istnienie w części bocznej ciała migdałowatego dwóch odrębnych subpopulacji neuronów zaangażowanych w wygaszanie i odnawianie reakcji strachu. Subpopulacje te można rozróżnić dzięki odmiennym połączeniom z częściami brzuszną i grzbietową kory przedczołowej oraz brzuszną częścią hipokampa.

Uleczyć lęk

Zlikwidowanie śladów pamięciowych sytuacji zagrożenia związanych z uczeniem się reakcji strachu (np. jak w filmie „Zakochany bez pamięci”, gdzie do klienta, który zamówił usługę usuwania wspomnień i uścił stosowną kwotę, przyjeżdża zespół techników i niepożądane przez klienta wspomnienia po prostu wymazuje) wydaje się jedynym stuprocentowo skutecznym sposobem na wyeliminowanie zaburzeń lękowych. Pomysł to jednak obec-



Dreamstime, użyczenie Anna Pietruszka-Drożdż

nie nierealny - jego realizacja wymagałaby znajomości funkcjonowania całego mózgu na poziomie pojedynczych neuronów. Pozostają zatem próby ingerencji, np. farmakologicznej, w procesy zawiadujące wygaszaniem i odnawianiem reakcji strachu. Dotychczasowe eksperymentalne próby terapeutyczne skupiały się na farmakologicznym nasileniu procesu wygaszania reakcji strachu za pomocą związków takich jak D-cykloseryna, johimbina czy prazosin. Skuteczność tego typu interwencji była jednak niewielka, dotyczyła tylko niektórych zaburzeń, a w pewnych przypadkach zaburzenia te wręcz pogłębiała, co można wiązać z dużą zmiennością międzysobniczą wygaszania reakcji strachu. Z uwagi na szczupły zasób wiedzy dotyczącej odnawiania reakcji strachu potencjał terapeutyczny związany z ingerowaniem w przebieg tej reakcji pozostaje wciąż nieznany. Można ogólnie spekulować, że pogorszenie pewnego aspektu działania mózgu (odnawiania reakcji strachu) może być łatwiejsze technicznie niż poprawa wyników (przy wygaszaniu reakcji strachu). Tak czy inaczej, ingerencja w odnawianie reakcji strachu jako terapia zaburzeń lękowych pozostaje wciąż pobożnym życzeniem. Wobec umiarkowanego powodzenia innych form terapii warto jednak dokładnie zbadać tę możliwość - a pierwszym krokiem w tę stronę będzie dokładne poznanie podłoża mózgowego odnawiania reakcji strachu.

Chcesz wiedzieć więcej?

- Knapska E., Maren S. (2009). Reciprocal patterns of c-Fos expression in the medial prefrontal cortex and amygdala after extinction and renewal of conditioned fear. *Lear Mem.*, 16(8), 486-93.
- Maren S. (2011). Seeking a spotless mind: extinction, deconsolidation, and erasure of fear memory. *Neuron*, 70(05), 830-45.

Strach, skutecznie opanowany w gabinecie psychoterapeuty, może się zniemacka odnowić w innym kontekście (np. na ulicy) albo spontanicznie powracać wraz z upływem czasu